

Aus dem Institut für Veterinär-Parasitologie der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Boch

Untersuchungen über die
Wirksamkeit von Famophos
auf Magendarmwürmer bei Schafen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Weißenburg
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1963
Journal Nr. 417

Aus dem Institut für Veterinär-Parasitologie der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Boch

Untersuchungen über die Wirksamkeit von Famophos
auf Magendarmwürmer bei Schafen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin



vorgelegt von
Hans Weißenburg
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1963
Journal Nr. 417

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. H.-J. Heidrich
Referent: Prof. Dr. J. Boch
Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Heidrich

Tag der Promotion: 28. Juni 1963

Meinen lieben Eltern

Einteilung (Inhaltsverzeichnis)

	Seite
I. Einleitung	2
II. Die anthelminthische Wirksamkeit verschiedener Phosphorsäureester-Präparate (anhand der Literatur)	3
III. Eigene Untersuchungen	12
A. Material und Methodik	12
B. Ergebnisse	15
1.) Vorversuche bei künstlich mit Trichinen infizierten Meerschweinchen	15
2.) Versuche mit Famophos bei Schafen ...	16
a) Intramuskuläre Applikation	17
b) Orale Verabreichung als Drench ...	20
IV. Besprechung der Ergebnisse	26
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	32

Lebenslauf

I. Einleitung

Seit einiger Zeit haben sich Phosphorsäureesterpräparate, insbesondere das Neguvon, bei der Behandlung des Dasselarvenbefalls der Rinder ausgezeichnet bewährt. Dabei wurde auch eine gewisse anthelminthische Wirkung gegen verschiedene Endoparasiten beobachtet. Bei Wiederkäuern stellen Magendarmwürmer auch heute noch ein besonderes wirtschaftliches Problem dar, da mit der bisher üblichen Phenothiazinbehandlung nur einige wenige Helminthenarten wirksam bekämpft werden konnten. So ist es verständlich, daß auf der Suche nach besseren Wurmmitteln auch diese Phosphorsäureester auf ihre Wirksamkeit auf Trichostrongyliden untersucht wurden. Dabei erwiesen sich einzelne Präparate in ihrem anthelminthischen Effekt recht unterschiedlich.

Mir wurde deshalb die Aufgabe gestellt, die anthelminthische Wirksamkeit des O-O-dimethyl-O-p-(dimethylsulfamoyl) phenylphosphorothioat (Famophos) auf die verschiedenen Magendarmwürmer bei Schafen zu untersuchen.

II. Die anthelminthische Wirksamkeit verschiedener Phosphorsäureester-Präparate (anhand der Literatur)

Phosphorsäureester, als Pflanzenschutzmittel entwickelt, werden als sogenannte systemisch wirkende Stoffe von der Haut, dem Unterhautgewebe, der Muskulatur und den Schleimhäuten des Verdauungstraktes absorbiert. Über den Blutkreislauf gelangen sie dann an die Stelle ihrer Wirkung. Maßgeblich für ihre parasitizide Aktivität ist also die Höhe des Blutspiegels. Da Phosphorsäureester als Cholinesterasehemmer zu einer Anhäufung des Acetylcholins führen, treten vereinzelt auch Nebenwirkungen auf, die sich in bestimmten Bereichen mit der jeweiligen Dosierung meist nicht in Beziehung setzen lassen (BANKS und MITTON 1960). RADELEFF (1960) konnte an P^{32} markierten Phosphorsäureestern trotz gleicher Dosierung einen unterschiedlichen Blutspiegel bei verschiedenen Tieren beobachten. Die bekanntesten Phosphorsäureesterpräparate sind Neguvon, Asuntol, Ruelene, Ronnel und Famophos.

N e g u v o n (0,0-dimethyl 2,2,2-trichloro-1-hydroxymethylphosphonat), in der Literatur auch als Bayer L13/59 und Dipterex bekannt, hat sich nach den Untersuchungen von BOLLE (1956) und ROSENBERGER (1956) u. a. als Ektoparasitenmittel bewährt und gilt heute als das Mittel der Wahl bei der Dassellarvenbekämpfung.

Untersuchungen über die larvizide Wirksamkeit des Neguvon wurden von DICKEL (1961) an Mäusen durchgeführt, nachdem SCHOOP und LAMINA (1959) zuvor eine ausgezeichnete Wirkung auf die Darmformen von Trichinen gefunden hatten. Er behandelte etwa 30 g schwere, mit 100 Trichinenlarven infizierte Mäuse vor der Neguvongabe mit einem Antidotgemisch ("PAM" Bayer und Atropinum sulfuricum) und erreichte dann mit der 3-4fachen Letaldosis eine 100%ige Wirkung auf die Darmformen. Gab er 10-12 mg/kg Neguvon über

5 bzw. 10 Tage, konnte er einen merklichen Effekt auch auf die Larvenformen erzielen. SCHABLITZKI (1962) dagegen sah bei niedrigeren Gaben nur eine Wirksamkeit auf Darmtrichinen.

Die Wirkung des Neguvon auf Parasiten bei Pferden untersuchten TRACE u. M. (1962). Orale Gaben von 80 mg/kg zeigten sich bei guter Verträglichkeit sehr wirksam auf große und kleine Strongylyden, Askariden und Oxyuren, ebenso wie auf *Gastrophilus intestinalis* und *G. nasalis*.

Bei Schweinen haben nach FLACHMANN (1958) und ARMBRECHT (1958) orale Verabreichungen von 2 x 50 mg/kg eine ausgezeichnete Wirkung auf Askariden. Auch TURK und HALE (1961) beobachteten bei 100 mg/kg einen erheblichen Rückgang der Eiausscheidung. 3 x 50 mg/kg über 3 Tage bewirkten eine klinische Heilung der Sarcoptesräude beim Schwein (ARMBRECHT 1958).

Eine orale Applikation von 2 x 75 mg/kg hat auch beim Hund eine gute anthelminthische Wirkung auf Askariden, *Toxocara canis*, *Trichocephalus* und *Echinococcus* (UNGUREANU und FURTUNESCU 1962).

Über Erfolge bei der Behandlung der Stephanofilariose des Rindes berichten DIRKSEN und RADERMACHER (1960). 60 mg/kg Neguvon oral bewirkten bei 17 von 32 Tieren eine spontane Heilung. Bei 7 Tieren trat eine wesentliche Besserung ein.

Zahlreiche Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Brauchbarkeit des Neguvon bei der Behandlung des Magendarmwurmbefalls der Wiederkäuer zu prüfen. So fanden RIEK und KEITH (1958) 44 mg/kg oral bei Rindern wirksam auf *Haemonchus contortus* und *Oesophagostomum radiatum*. 110 mg/kg hatten darüber hinaus einen guten Effekt auf *Bunostomum*, *Cooperia* und *Trichostrongylus axei*. REINECKE und SCHUTTE (1959) sahen anlässlich eines Feldversuchs ebenfalls eine große Aktivität in dieser Dosierung auf *Haemonchus placei*, *Oesophagostomum* und *Cooperia*. Nach ALICATA (1960) ist Neguvon schon bei 66 mg/kg recht wirksam auf *Cooperia punctata*, dagegen konnten GALVIN u. M.

(1959) selbst bei 100 mg/kg keine Wirksamkeit auf *Cooperia* finden. ENDREJAT (1962) berichtet, daß es ihm gelang, den Ausbruch einer akuten Parasitose, hauptsächlich durch *Haemonchus*, *Cooperia* und *Oesophagostomum*, mit Neguvongaben von 11 mg/kg täglich, 15-20 mg/kg alle zwei Tage und 33-55 mg/kg alle 14 Tage über 10-12 Wochen zu verhindern. Sehr günstige Ergebnisse auf die im Labmagen schmarotzenden Ostertagien teilen BANKS und MICHEL (1960) und BANKS und MITTON (1960) bei künstlich wie auch natürlich infizierten Kälbern mit. Sie beobachteten sowohl eine weitgehende Reduktion der nach der Schlachtung gefundenen Wurmzahlen als auch der Eiausscheidung nach oralen Gaben von 80 bzw. 110 mg/kg Neguvon. WATT u. M. (1961) bestätigen diese gute Wirkung.

Die Wirksamkeit von parenteral appliziertem Neguvon untersuchten LEE und SHONEKAN (1959). 20, 30 bzw. 60 mg/kg subcutan hatten eine 97-100%ige Wirkung auf *Haemonchus*, *Bunostomum* und *Oesophagostomum*, nur bei 60 mg/kg bestand auch eine Aktivität auf *Cooperia*. ECKERT und STÖBER (1962) injizierten es direkt in den Labmagen. Die bei einigen Kälbern nach der Schlachtung ermittelten Wurmzahlen ergaben, daß 30 mg/kg Neguvon so appliziert gut auf die *Trichostrongyliden* im Labmagen und wenig schlechter auf *Cooperia* wirkt.

Gegen dieselben Helminthen ist Neguvon auch bei Schafen aktiv. 100-110 mg/kg oral haben vor allem eine ausgezeichnete Wirkung auf *Haemonchus* (GORDON 1958, FURMAGA 1960, GIBSON 1960, SOUTHCOTT 1961). LEVINE und GARRIGUS (1962) sahen diese Wirksamkeit schon bei 50-75 mg/kg. Auf *Trichostrongylus axei* ist es nach GIBSON (1961) in einer Dosis von 100 mg/kg unwirksam, dagegen fanden GALVIN u.M. (1962) neben der guten Wirkung auf *Haemonchus* auch einen günstigen Einfluß auf *Trichostrongylus axei*. Auch DUNSMORE (1960) beschreibt eine Aktivität des Neguvon auf *Trichostrongylus axei* wie auch auf Ostertagia. Allerdings besteht diese nicht bei Injektionen in den Pansen, sondern nur nach Praemedikation von CuSO_4 direkt in den Labmagen. Auf *Strongy-*

loides papillosus ist es nach Versuchen an einem Schaf wirkungslos (ECKERT und ABDEL GAWAD 1963).

Neguvon hat also neben einer guten Wirksamkeit auf Darmtrichinen und Askariden vor allem eine große anthelminthische Aktivität auf Haemonchus. Weniger gut wirkt es auf die anderen Labmagenhelminthen und Cooperia, wobei sich die Angaben z.T. widersprechen. Eine Wirkung auf Oesophagostomum scheint namentlich bei parenteraler Applikation zu bestehen. UNGUREANU und FURTUNESCU (1962) sowie GALVIN, BELL und TURK (1962) berichten sogar von einer Wirksamkeit des Neguvon auf Trichuris beim Hund bzw. Schaf.

Alle Autoren weisen auf die Möglichkeit von Nebenwirkungen, vor allem bei Dosen über 100-200 mg/kg, hin. Als Dosis mit der größten anthelminthischen Wirksamkeit und der günstigsten Verträglichkeit müssen wohl 60-80 mg/kg Neguvon bei Wiederkäuern angesehen werden.

Asuntol, auch als Bayer 21/199, Rentox, Muscatox und Co-kal bekannt, ist chemisch ein 3-chloro-4-methylcumariny1,0,0-diaethylthiophosphat. Auch dieses Präparat wurde anfangs ausschließlich zur Ektoparasitenbekämpfung verwandt.

BERGMANN (1961) prüfte später seine Wirksamkeit auf Trichinellen und stellte eine 100%ige Wirkung fest, wenn es vom 1.-7. Tag nach der Infektion per os oder subcutan Mäusen appliziert wurde.

KELLEY und MARSH (1960) sowie DE LEON u. M. (1961) erprobten Asuntol als Anthelminthikum beim Schwein. Bei 12,5 bzw. 6,25 mg/kg oral konnte kein Einfluß auf wandernde Larven von Ascaris suum bzw. auf die Eiausscheidung von mit Spulwürmern infizierten Schweinen beobachtet werden.

HERLICH und PORTER (1958), REINECKE und SCHUTTE (1959), GALVIN, BELL und TURK (1959) sowie BAKER u. M. (1960) fanden orale Gaben von 15-25 mg/kg Asuntol bei Rindern höchst wirksam auf Haemonchus und Cooperia, während die

Aktivität gegenüber *Trichostrongylus* und *Oesophagostomum* unterschiedlich war. So konnten RIEK und KEITH (1959) selbst bei oralen Gaben von 55 mg/kg nur eine mäßige Wirkung auf *Oesophagostomum* feststellen. Wegen der bei einer Asuntolbehandlung auftretenden Nebenwirkungen wurden von GALVIN, TURK und BELL (1960) Kälber mit wesentlich niedrigeren Dosen behandelt. 3-12,5 mg/kg zeigten sich noch sehr aktiv auf *Haemonchus* und *Cooperia*, doch war die Wirkung auf *Trichostrongylus*, *Nematodirus* und *Oesophagostomum* nur gering.

ECKERT und STÖBER (1962) injizierten Kälbern 10 mg/kg Asuntol in den Labmagen. Dadurch konnten sie die im Magen schmarotzenden Parasiten zu 95,7% und die Cooperienarten im Dünndarm zu 99,7% abtreiben.

Die große Wirksamkeit des Asuntol auf *Haemonchus* und *Cooperia* besteht nach HERLICH und PORTER (1958) auch bei Schafen. 25 mg/kg sind zudem auch auf *Ostertagia circumcincta* recht aktiv. *Trichostrongylus axei*, *T. colubri-formis* und *Strongyloides* werden ebenfalls beeinflusst. Diese Ergebnisse bestätigen KNIGHT u. M. (1960) mit 15 mg/kg, wobei eine gewisse Wirkung auch auf *Nematodirus* bestanden haben soll.

DUNSMORE (1960) fand eine Dosis von 6,6 mg/kg Asuntol direkt in den Labmagen befriedigend wirksam gegenüber *Trichostrongylus axei* und *Ostertagia*, während es auf die unreifen Formen dieser Helminthen keinen Effekt hatte.

Intoxikationserscheinungen bei Kälbern sahen GALVIN, TURK und BELL (1960) schon bei oralen Gaben von 12,5 mg/kg, während HERLICH und PORTER (1958) diese bei 25 mg/kg und REINECKE und SCHUTTE (1959) erst nach 50 mg/kg beschreiben. Allgemein wird auf die relativ schmale therapeutische Breite hingewiesen.

Verschiedentlich wurde auch eine kombinierte Behandlung von Helminthosen mit N e g u v o n und A s u n t o l durchgeführt, um bei besserer Verträglichkeit eine höhere anthelminthische Wirksamkeit zu erzielen. STAMPA (1959)

empfahl dazu eine Mischung von 10:1 Neguvon : Asuntol. Er sah mit 17,6 mg/kg eine gewisse Aktivität auch gegen *Dictyocaulus filaria*. 1960 prüfte er diese Mischung mit Gaben bis zu 110 mg/kg bei Rindern und fand sie wirksam auf *Haemonchus*, *Cooperia*, *Trichostrongylus* und *Oesophagostomum*. Eine Wirkung auf *Oesophagostomum venulosum* beim Schaf konnten allerdings MELDAL-JOHNSON u. M. (1960) nicht bestätigen. Selbst Gaben von 110 mg/kg waren unwirksam, dagegen wurden *Haemonchus* und *Trichostrongylus* ausreichend beeinflusst. Keine oder nur wenig Aktivität bestand auf *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia* und *Bunostomum*.

Die Kombination von Neguvon und Asuntol hat also wirkungsmäßig kaum Vorteile gegenüber einer Einzelbehandlung, lediglich die Verträglichkeit ist besser. So fanden auch REINECKE und SCHUTTE (1959) keinen Unterschied zwischen Neguvon und Asuntol allein und einer Mischung von 10:1.

Bedeutung in der Veterinärmedizin erlangte auch das von der Dow Chemical-Midland (USA) entwickelte R u e l e n e, 4-tert-butyl-2-chlorophenyl-methylphosphoramidat. Auch dieser Phosphorsäureester hat sich bei der Ektoparasitenbekämpfung bewährt. Neuere Berichte darüber liegen u. a. durch ROSENBERGER u. M. (1961), SCHARFF und LUDWIG (1962), SCHARFF u. M. (1962), KENNY und THORNBERRY (1962) und TURNER u. M. (1962) vor.

JANITSCHKE (1962) behandelte Meerschweinchen mit 150 mg/kg Ruelene und fand es wirksam auf Darmtrichinen. Gegenüber Wander- und Muskeltrichinellen war es unwirksam.

ALICATA (1960) fand Ruelene bei einer künstlichen *Cooperia punctata* Infektion bei Kälbern wesentlich wirksamer als Neguvon. Diese gute Wirkung auf *Cooperia punctata* wie auch auf *Haemonchus placei* und *Oesophagostomum* beschreiben auch HERLICH u. M. (1961) sowie DRUDGE u. M. (1961). 60 mg/kg Ruelene sollen danach *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei* und *T. colubriformis* ebenfalls beeinflussen. Mit wesentlich höheren Gaben von 125-200 mg/kg behandelten ENIGK und ECKERT (1962) Kälber. Sie sahen eine gute Wirkung auf *Haemon-*

chus, Cooperia, Ostertagia und Trichostrongylus, dagegen nicht auf Nematodirus und die Dickdarm-Strongyloiden.

Bei Schafen muß, um den gleichen anthelminthischen Effekt zu erzielen, mit höheren Dosierungen behandelt werden, da nach KENNY (1960) 88 mg/kg keinen Rückgang der Eiausscheidung bewirken. Auch GIBSON (1960) gelang es nicht, mit 75 mg/kg Ruelene Haemonchus bei Schafen vollständig abzutreiben. Dagegen haben nach GIBBS und PULLIN (1961), SKERMAN (1962) sowie GALVIN u. M. (1962) 100-200 mg/kg Ruelene oral eine hohe Wirksamkeit auf Haemonchus und Cooperia. Während jedoch nach DOUGLAS und BAKER (1959), GIBBS und PULLIN (1961), TIMMERMANN u. M. (1961) und SKERMAN (1962) eine befriedigende Wirkung auf Ostertagia und Trichostrongylus besteht, konnten GALVIN u. M. (1962) nicht so günstige Ergebnisse mitteilen. Gegenüber anderen Magendarmwürmern ist es wirkungslos, lediglich TIMMERMANN u. M. (1961) und SKERMAN (1962) fanden eine Aktivität des Ruelene auf Trichuris bzw. Chabertia ovina.

Zu unerwünschten Nebenwirkungen kam es auch beim Ruelene. WEIDENBACH u. M. (1962) untersuchten die Toxizität des Ruelene und empfehlen für das Schaf 150 mg/kg oral als Höchstdosis, obwohl GALVIN u. M. (1960) Nebenwirkungen erst nach 200 mg/kg sahen. Für Rinder dagegen sind nur orale Gaben bis zu 50 mg/kg gut verträglich.

Ruelene ist, wie die anderen beiden Phosphorsäureester, hochaktiv gegenüber Haemonchus, während es Nematodirus und die Dickdarmwürmer nicht beeinflusst. Unterschiedlich ist seine Wirkung auf Ostertagia, Trichostrongylus und Cooperia.

Von der Dow Chemical-Midland (USA) wurde auch R o n n e l (0,0-dimethyl 0,2,4,5-trichlorophenylphosphorthioat) entwickelt, das in der Literatur als Dow ET-57, Trolene und Korlan bekannt ist und sich bei der Bekämpfung von Ektoparasiten in Dosen von 100 mg/kg oral bewährt hat.

Nach HERLICH und JOHNSON (1957) wurde bei Rindern mit dieser Gabe Haemonchus placei fast vollständig, Ostertagia ostertagi und Cooperia geringfügig und Trichostrongylus

und Oesophagostomum kaum abgetrieben. Nematodirus war nicht zu beeinflussen. RIEK und KEITH (1959) bestätigen diese Ergebnisse bei Haemonchus placei und Cooperia, dagegen teilen BAKER u. M. (1959) mit oralen Gaben von 120-130 mg/kg weniger günstige Resultate gegenüber Cooperia mit. Bei einer hauptsächlich durch Cooperia, Ostertagia und Trichostrongylus bedingten Infektion konnten allerdings WORLEY und HANSEN (1960) mit 110 mg/kg oral die Eiausscheidung von erkrankten Bisons um 83% senken.

Im Gegensatz zu den Mitteilungen von HERLICH und JOHN-SON (1957) und RIEK und KEITH (1959) bei Rindern fanden GIBSON (1960) und SCHAD u. M. (1958) bei Schafen keine Wirksamkeit von 100 mg/kg oral auf Haemonchus placei. Auch auf Thysanosoma, Ostertagia, Trichostrongylus (ebenfalls nach GIBSON, 1961), Nematodirus und Chabertia ist es unwirksam. Mit höheren, jedoch schon toxischen Gaben, konnten DORNEY und TODD (1959) bei 200-600 mg/kg eine Wirkung auf Haemonchus, Ostertagia, Nematodirus und Strongyloides auf Grund der Eiausscheidung feststellen.

Die Toxizität des Ronnel ist nach der Literatur nicht unerheblich. Nach oraler Applikation von 120-130 mg/kg sahen BAKER u. M. (1959) bei 5 von 10 Rindern toxische Erscheinungen, ebenso DORNEY und TODD (1959) nach 400 mg/kg bei Schafen. Für kleine Wiederkäuer gelten etwa 200 mg/kg als Maximaldosis. Die anthelminthische Aktivität des Ronnel ist in nicht toxischen Bereichen relativ gering.

Auch das bei den eigenen Versuchen verwendete F a m o - p h o s, O-O-dimethyl,O,p-(dimethyl sulfamoyl) phenylphosphorothioat, ist ein gut wirksames Insektizid. 100 mg/kg töteten nach DRUMMOND (1962) die ersten und zweiten Larven von Oestrus ovis völlig, die dritten teilweise ab. TURNER u. M. (1962) erreichten sogar mit nur 15 mg/kg intramuskulär eine fast vollständige Beseitigung der Dassellarven bei Kälbern. Während bei 18 mit Famophos behandelten Tieren nur durchschnittlich 0,1 Larven gefunden wurden, hatten die Kontrolltiere 27,3 Exemplare. Auf Grund der gleichzeitig durchgeführten Kontrolle der Eiausscheidung konnte eine geringe

anthelminthische Wirksamkeit bei dieser Dosierung beobachtet werden. Es war die durchschnittliche Eiausscheidung im Vergleich mit den Kontrolltieren wesentlich herabgesetzt, die E.P.G. Kot betrug bei den behandelten Kälbern am 44., 58. und 86. Tag nach der Behandlung 66, 59 und 31 gegenüber 254 bzw. 124 bei den unbehandelten Kälbern. Freilich schieden die Tiere der Famophos-Gruppe schon vor der Behandlung weniger Magendarmwurmeier aus als die der Kontrollgruppe (81 zu 183).

Nach WOOD, EMRO und WALETZKY (1961) haben 60 mg/kg eine ausgezeichnete Wirkung auf *Haemonchus contortus* und *Cooperia*, 80 mg/kg eine gewisse Wirksamkeit auf *Ostertagia* sowie *Trichostrongylus vitrinus* und *T. colubriformis*. Ähnliche Ergebnisse erhielten DRUDGE und SZANTO (1962) an 10 Lämmern mit 100 mg/kg. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis* und *Cooperia* wurden zu 95-100%, *Ostertagia* zu 86-88%, *Strongyloides papillosus* zu 79% und *Nematodirus spathiger* lediglich zu 67-75% beeinflusst. Noch unreife Stadien von *Ostertagia* und *Cooperia* waren vollständig, von *Haemonchus* nur zu 41% beseitigt. Famophos versagte gegen *Oesophagostomum venulosum* ebenso wie gegen *Trichuris ovis* und Larven von *Nematodirus*.

Was die Giftigkeit des Famophos anbelangt, fanden WOOD u. M. (1961) nach oraler Applikation von 200 mg/kg keine Zeichen einer Intoxikation.

Auf Grund dieser freilich nur sehr spärlichen Literaturangaben ist das Famophos den anderen Phosphorsäureester-Präparaten zumindest ebenbürtig.

III. Eigene Untersuchungen

Trotz recht zahlreicher Untersuchungen über die Wirkung von verschiedenen Phosphorsäureestern auf die Trichostrongyliden der Wiederkäuer sind relativ wenig Angaben über Famophos bekannt. Von mir wurde deshalb die Wirksamkeit dieses Präparates auf Magendarmwürmer bei Lämmern sowie in Vorversuchen seine Wirkung auf Darm- und Wandertrichinen bei Meerschweinchen geprüft.

A. Material und Methodik

Für die Vorversuche verwendete ich 45 Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 180 und 330 g. Bei der Einteilung der einzelnen Versuchsgruppen wurde auf eine gleichmäßige Verteilung der verschieden schweren Tiere geachtet. Alle Versuchstiere wurden mit ca. 1000 Muskeltrichinellen aus Zwerchfell und Masseteren von Ratten nach der Methode von DOERR und MENZI (1933) infiziert. In Anlehnung an die Arbeit von JANITSCHKE (1962) behandelte ich die Tiere am 3., 6., 16. und 25. Tag nach der Infektion. Die Darmformen sollten durch die Behandlung am 3. und 6. Tag, die Larvenformen bei der Behandlung am 16. und 25. Tag getroffen werden. Nach dem 40. Tag wurden die Meerschweinchen getötet und die Trichinen in je 250 mg Zwerchfell, Masseter und Hinterschenkelmuskulatur ausgezählt.

Famophos, O-O-dimethyl,O,p-(dimethyl sulfamoyl) phenylphosphorothioat, der American Cyanamid lag in einer 35%igen, intramuskulär zu injizierenden Form vor.

Da für Ratten eine einmalige orale Dosis von 35 mg/kg Körpergewicht Famophos als letale Gabe angegeben ist, wählte ich für meine Versuche an Meerschweinchen 25 mg/kg. Bei den geringen benötigten Mengen war es in vorliegender Form zu hochprozentig. Als mögliches Verdünnungsmittel kam nur 96%iger Alkohol in Frage. Vorversuche hatten gezeigt, daß Meerschweinchen i. m. Injektionen von 96%igen Alkohol gut vertragen. Zu Nekrosen kam es nur, wenn die Kanülen-

spitze zu dicht am Periost des Femur saß. Famophos wurde im Verhältnis 1:25 mit Alkohol verdünnt. Die zu injizierende Menge des Famophos-Alkohol-Gemisches lag dann zwischen 0,3 und 0,9 ccm und wurde je zur Hälfte in die beiden Hinter-schenkel gegeben.

Die für die von Oktober 1962 bis Ende Februar 1963 durchgeführten Hauptversuche verwendeten 31 Lämmer (schwarzköpfige Fleischschafe) wogen 27-35 kg und waren etwa 9 Monate alt. Im Frühjahr 1962 hatten diese Tiere eine natürliche Trichostrongyliden-Infektion mit z. T. erheblichen Gewichtsverlusten durchgemacht. Während der Versuche wurden die Lämmer unter Feldbedingungen gehalten und mit Treber und Heu gefüttert. 5 Tage vor der Behandlung beginnend, und dann täglich bis zur Schlachtung, wurde jeden Morgen zur gleichen Zeit 5 g Kot von jedem Tier entnommen, mit NaCl die Trichostrongylideneier angereichert und ausgezählt. Eine Differenzierung der einzelnen Eitypen wurde nicht vorgenommen. Da die Kotuntersuchungen lediglich einen gewissen Anhalt über den Einfluß des Famophos auf die Eiausscheidung geben sollten, wurden die bekannten Ungenauigkeiten dieser Methodik bewußt in Kauf genommen.

Als alleiniges Kriterium der anthelminthischen Wirksamkeit dienten die nach der Schlachtung gewonnenen Wurmzahlen. Sämtliche Tiere, behandelte wie unbehandelte, wurden am gleichen Tag geschlachtet und der gesamte Magendarmkanal im Institut noch in frischem Zustand oder nach einer mehr oder weniger langen Aufbewahrung in der Tiefkühltruhe untersucht. Um bei der Bestimmung und dem Auszählen der einzelnen Magendarmhelminthen die Fehlerquelle möglichst gering zu halten, wurde auf eine Verdünnung des Inhalts verzichtet und jeder Darmabschnitt getrennt untersucht.

Die gefundenen Nematoden wurden in 0,9%ige Kochsalzlösung gebracht, differenziert und ausgezählt. Die mikroskopische Artenbestimmung auf Objektträgern wurde bei den männlichen Exemplaren grundsätzlich, bei den weiblichen Nematoden nur in Zweifelsfällen durchgeführt. In der Regel

bestimmte ich alle isolierten Männchen. Nur bei sehr starkem Befall mit einer Gattung wurden lediglich 200 Exemplare differenziert. Die erhaltene Relation diente als Anhalt für die Verteilung der einzelnen Arten.

Für die Versuche verwendete ich Famophos als 35%ige Lösung zur intramuskulären Injektion sowie als 20%ige Lösung zur oralen Behandlung (Drench). Die i. m. Injektion erfolgte an der Innenseite der Hinterschenkel. Als letale Dosis wird von der American Cyanamid für die intramuskuläre Gabe eine Menge von mehr als 200 mg/kg, bei der oralen Applikation eine Dosis von 400 mg/kg angegeben, wobei allerdings Unterschiede in den einzelnen Gebieten aufgetreten waren.

B. Ergebnisse

Durch meine Versuche sollte einerseits die larvizide und vermizide Wirksamkeit des Famophos bei experimenteller Trichinose und andererseits seine Brauchbarkeit als Anthelminthikum bei kleinen Wiederkäuern geprüft werden.

1.) Vorversuche bei künstlich mit Trichinen infizierten Meerschweinchen

Die bei den Vorversuchen verwendeten 45 Meerschweinchen infizierte ich in 2 Abteilungen zu 21 bzw. 24 Tieren mit etwa 1000 Trichinellen und behandelte am 3., 6., 16. und 25. Tag nach der Infektion. 7 bzw. 6 Tiere blieben als unbehandelte Kontrollen. Nach dem 40. Tag wurden alle Tiere getötet.

Von den ersten 21 Versuchstieren behandelte ich je 7 am 3. und 16. Tag. Hierbei sollte der Einfluß des Famophos auf die im Darm zur Geschlechtsreife heranwachsenden Formen und auf frühe Larvenstadien untersucht werden. Während die Kontrolltiere nach dem 40. Tag durchschnittlich 1626 Trichinellenlarven in je 250 mg Zwerchfell, Masseter und Hinterschenkelmuskulatur hatten, fand ich bei den am 3. Tag behandelten Tieren im Durchschnitt 115 Trichinen. Die 7 am 16. Tag p. i. behandelten Meerschweinchen hatten 385 Trichinenlarven in den bezeichneten Muskelpartien. Nach diesen Ergebnissen schien also eine Wirkung des Famophos sowohl auf Darm- wie auch auf Larvenformen vorhanden zu sein. Da jedoch bei den Kontrolltieren dieses Versuchs die Befallstärke stark unterschiedlich war - die ermittelten Trichinenzahlen schwankten zwischen 434 und 3518 - ist die Wirkung einer Behandlung am 16. Tag zumindest zweifelhaft.

In einem 2. Vorversuch behandelte ich deshalb je 9 Meerschweinchen am 6. bzw. 25. Tag nach der Infektion. Auch hier infizierte ich die Tiere mit ca. 1000 Trichinellen. Im Gegensatz zum 1. Versuch verfütterte ich das infektiöse

Material jedoch anders. Während ich es beim 1. Versuch den Meerschweinchen lediglich in die Backen schob und die Tiere dann über 15-20 Minuten beobachtete, verfütterte ich es beim 2. Versuch in Kohlblätter eingerollt. Ich nahm an, daß die Tiere beim erstenmal nach meiner Beobachtungszeit Teile des trichinösen Fleisches doch noch herausgebracht, dagegen bei der anderen Infektionsart durch die Beifütterung besser und sofort abgeschluckt hatten. Sämtliche Meerschweinchen des 2. Vorversuchs waren dann auch stärker infiziert. So hatten die 6 Kontrolltiere durchschnittlich 4801 Trichinellen in der untersuchten Muskulatur. Die am 6. bzw. 25. Tag behandelten Tiere 4979 bzw. 5554 Trichinenlarven. Es muß demnach eine Wirkung auf Darm- wie Larvenformen verneint werden.

Eine gewisse Wirksamkeit des Famophos bei der von mir benutzten Dosierung scheint also nur zu bestehen, wenn die Behandlung am 3. Tag nach der Infektion erfolgt. Obwohl die am 16. Tag behandelten Meerschweinchen nur etwa 25% Trichinellen gegenüber den Kontrolltieren hatten, besteht eine Wirkung offensichtlich nicht. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich durch das unterschiedliche Angehen der Infektion bedingt, zumal die am 6. bzw. 25. Tag behandelten Tiere stärker infiziert waren als die entsprechenden Kontrolltiere.

Möglicherweise hat Famophos also einen Effekt auf die zur Geschlechtsreife heranwachsenden Darmtrichinen, während es gegenüber sämtlichen Larvenstadien unwirksam war.

2.) Versuche mit Famophos bei Schafen

Die Wirksamkeit von Famophos auf Magendarmwürmer bei Schafen prüfte ich an 7 Tieren nach intramuskulärer Applikation. Eine 2. Gruppe von 12 Tieren wurde oral behandelt (Drench), da diese Form der Behandlung der Praxis und insbesondere den wirtschaftlichen Interessen der Tierhalter

besser gerecht wird.

a) Intramuskuläre Applikation

Da zu Versuchsbeginn über die therapeutische Dosis für Schafe bei intramuskulärer Injektion keine Angaben vorlagen, wurde ein Vorversuch mit 25 mg/kg durchgeführt und die Wirkung nur auf Grund der Eiausscheidung kontrolliert. Es ergab sich keine deutliche Verminderung der Eiausscheidung. Von der Herstellerfirma wurden 200 mg/kg i. m. als letale Dosis angegeben, weshalb ich 4 Lämmer mit 60 mg/kg und 3 Lämmer mit 80 mg/kg behandelte. 4 Tiere blieben unbehandelt. Die Injektion erfolgte in die Hinterschenkelmuskulatur.

Die behandelten Tiere wurden 7 Stunden nach der Injektion beobachtet. In dieser Zeit wurden keine Anzeichen einer Intoxikation gesehen. Am nächsten Tag lagen jedoch die mit 60 mg/kg behandelten Versuchstiere Nr. 35/62 und 50/62 tot im Stall. Der Tod war also zwischen 7 und 16 Stunden nach der Behandlung eingetreten. Das Tier Nr. 58/62, ebenfalls mit 60 mg/kg behandelt, zeigte nach 36 Stunden Appetitlosigkeit, Teilnahmslosigkeit, geringen Speichelfluß und hatte wässrigen Kot. Es verendete 48 Stunden nach der Injektion. Bei den anderen behandelten Lämmern traten nach 36 Stunden ebenfalls Appetitlosigkeit und Apathie auf, doch gingen diese Erscheinungen nach 10 weiteren Stunden zurück. Der Kot der behandelten Lämmer war bei den Tieren Nr. 21/62 und 53/62 dünnflüssig, während die Konsistenz bei den anderen beiden Tieren dickbreiig war. Am 6. Tag nach der Behandlung war auch der Kot des Lammes Nr. 21/62 dickbreiig, dagegen hatte das Versuchstier 53/62 bis zum Ende des Versuchs starken Durchfall.

Bei der Sektion der zwischen der 7. und 16. Stunde verendeten 2 Tiere konnten makroskopisch keine pathologisch-anatomischen Veränderungen festgestellt werden. Dagegen hatte das Lamm Nr. 58/62 im gesamten Magen-Darm-

Trakt eine hochgradige haemorrhagische Gastroenteritis. Nur das Rectum zeigte keine Veränderungen. Auch an den Injektionsstellen fehlten lokale Reaktionen, obwohl während des Versuchs Tier Nr. 12/62 über 2 Tage an der entsprechenden Extremität Druckempfindlichkeit zeigte. Die Injektionsstelle war dabei geringgradig geschwollen und vermehrt warm.

Die Stärke der Eiausscheidung wurde während des Versuchs bei behandelten und unbehandelten Lämmern untersucht. Weder 60 noch 80 mg/kg Famophos beeinflussten sie.

Am 9. Tag nach der Behandlung wurden die Kontrolltiere und die behandelten Tiere geschlachtet und Labmagen sowie der gesamte Dünn- und Dickdarm parasitologisch untersucht. Die bei den einzelnen Tieren gefundenen Magendarmwürmer sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Auf eine Aufgliederung in die verschiedenen Ostertagia-, Trichostrongylus-, Nematodirus- und Trichurispecies wurde dabei verzichtet; denn durch die angewandte Methodik haben die ermittelten Zahlen nur für die männlichen Exemplare Gültigkeit, andererseits wurde bei der Auswertung der Versuche eine artspezifische Wirkung des Famophos nicht beobachtet.

Über die Zusammensetzung der Gattungen soll kurz ein Überblick gegeben werden. Bei der Gattung Ostertagia waren die Arten *O. circumcincta* und *O. trifurcata* vertreten. *O. circumcincta* war immer dominant (zwischen 60 und 90%). Neben *Trichostrongylus axei* im Labmagen wurden *T. colubri-formis* und *T. vitrinus* gefunden. Der Anteil von *T. colubri-formis* betrug zwischen 70 und 95%. Hauptsächlich wurde *Nematodirus filicollis* festgestellt, doch war auch *N. spathiger* vertreten. Von *Trichuris* spp. wurden *Tr. ovis*, *Tr. skrjabini* und *Tr. globulosa* gesehen. *Tr. ovis* war dominant, während *Tr. globulosa* nur ganz vereinzelt anzutreffen war. Die anderen Helminthengattungen kamen nur mit den in der Tabelle bezeichneten Arten vor.

Bei der parasitologischen Untersuchung der verendeten Tiere konnten nur relativ wenig Magendarmwürmer gefunden

	Schaf Nr.	Labmagen			Dünndarm				Dickdarm		
		Haemonchus contortus	Ostertagia spp.	Trichostr. axei	Trichostr. spp.	Nematodirus spp.	Cooperia curticei	Bunostomum trigonoceph.	Trichuris spp.	Chabertia ovina	Oesophag. venulosum
unbehandelt	39/62	77	1235	57	1145	166	258	116	18	44	6
	73/72	38	739	15	1377	525	149	51	23	229	1
	32/62	64	128	4	528	112	94	53	2	5	1
	57/62	12	507	13	2925	98	155	154	45	42	4
	Summe	191	2609	89	5975	891	656	374	88	320	12
60 mg/kg Famophos i.m.	21/62	4	570	28	976	37	0	231	170	5	3
	58/62	0	57	22	0	0	0	10	0	0	0
	35/62	0	15	0	1	0	0	7	0	1	0
	50/62	2	335	3	22	1	0	2	4	1	0
	Summe	6	977	53	999	38	0	250	174	7	3
80 mg/kg	12/62	31	1026	47	934	53	0	80	99	24	6
	60/62	7	658	214	1296	8	0	102	67	5	7
	53/62	1	666	116	2089	77	0	87	29	3	0
	Summe	39	2350	377	4319	138	0	269	195	32	13

Tab. 1: Zahl und Arten der bei 4 unbehandelten und 7 intramuskulär mit Famophos behandelten Schafen gefundenen Magendarmwürmer

werden. Dies mag sicherlich z. T. mit den schweren pathologischen Veränderungen zusammenhängen. Namentlich die Gattungen *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus* und *Trichuris* waren im Gegensatz zu den geschlachteten Versuchstieren stark reduziert. Die Zusammensetzung der einzelnen Gattungen glich der bei den Kontrolltieren, eine art-spezifische Wirksamkeit bestand somit nicht.

Durch 60 und 80 mg/kg Famophos i. m. konnte also *Cooperia curticei* vollständig abgetrieben werden. Auch gegenüber *Chabertia ovina* ist die Wirkung bei dieser Applikationsart noch zufriedenstellend, dagegen erscheint sie auf *Haemonchus contortus* und *Nematodirus* zweifelhaft, da durch die verendeten Tiere der Gesamtdurchschnitt der gefundenen Würmer stark gesenkt wird. Keinen Einfluß haben 60 bzw. 80 mg/kg Famophos auf *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Bunostomum* und *Trichuris*, wenngleich auch hier das eben Gesagte gilt. Die Zahl von *Oesophagostomum venulosum* war zu gering, um über die Aktivität des Famophos gegenüber dieser Art etwas aussagen zu können.

b) Orale Applikation (Drench)

Für die orale Applikation von 100 mg/kg Famophos standen 12 Lämmer zur Verfügung, während 8 als Kontrollen unbehandelt blieben. Diese Versuchstiere hatten ebenfalls eine natürliche Infektion mit verschiedenen Helminthen. Darüber hinaus erhielten sie je 7000 *Trichostrongyliden*-larven 25 Tage vor der Behandlung. 5 Tage vor und 4 Tage nach der Behandlung wurde die Eiausscheidung kontrolliert. Im Gegensatz zur intramuskulären Applikation konnte hierbei eine Reduktion der Eiausscheidung beobachtet werden (Tab. 2). Bis auf Tier Nr. 7366 schieden jedoch alle Lämmer, wenn auch vermindert, bis zur Schlachtung Magendarmwurmeier aus.

Bereits 4-6 Stunden nach der Behandlung zeigten die Schafe Nr. 2445, 2448 und 7/62 deutliche Zeichen einer Intoxikation mit hochgradigem Durchfall, der bei den Tieren 2445

Schaf Nr.	Anzahl von Magendarmwürmern in 5 g Kot am											
	Tage vor der Behandlung						Tage nach der Behandlung					
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.		
51/62	212	563	351	66	441		274	42	413	719		
7359	255	94	113	601	231		317	73	97	148		
7347	86	112	178	327	26		9	91	174	92		
2450	576	728	347	107	529		745	139	137	241		
7305	61	203	189	106	211		173	148	67	112		
7389	52	150	277	259	168		137	98	207	127		
7399	5	57	61	7	22		48	44	71	64		
2442	17	21	25	48	54		75	0	79	37		
2482	267	320	182	6	149		203	487	57	9		
7362	412	133	318	107	95		86	22	49	21		
7304	169	152	56	87	206		152	4	95	63		
2462	117	314	213	148	466		383	158	18	13		
34/62	448	238	259	225	426		95	73	12	68		
15/62	277	386	82	83	428		218	156	34	37		
5/62	36	189	205	219	232		262	78	49	62		
2445	396	317	198	89	216		527	66	22			
7/62	29	39	85	3	12		6					
2448	181	206	195	29	168							
7366	63	171	106	107	124		67	0	0	0		
2488	59	40	71	84	137		46	23	32	18		

Tab. 2: Eiausscheidung bei 8 Kontroll- und 12 Versuchsschafen nach oraler Gabe von 100 mg/kg Famophos

und 2448 ölig war, völliger Appetitlosigkeit, Apathie, gering-gradigem Speichelfluß und sägebockartiger Stellung. Das Lamm

Nr. 2448 verendete nach 27 Stunden unter kolikartigen Symptomen, die anderen beiden nach etwa 72 Stunden in der Agonie. Bei der Sektion wurden im gesamten Magen-Darm-Kanal, bei Versuchstier Nr. 2448 lediglich im Caecum und Colon, starke haemorrhagische Veränderungen festgestellt.

Das Lamm Nr. 2488 erholte sich von der anfänglich ebenfalls bestehenden Intoxikation nach 70 Stunden. Die restlichen 8 behandelten Lämmer vertrugen die verabreichte Dosis gut und nahmen bereits nach 2 Stunden Futter auf.

Alle Tiere wurden am 4. Tag nach der Behandlung geschlachtet. Labmagen und Därme sammelte ich, fror sie teilweise ein und isolierte daraus die verschiedenen Helminthen.

Schaf Nr.	Labmagen			Dünndarm				Dickdarm		
	Haemonchus contortus	Ostertagia spp.	Trichostr. axei	Trichostr. spp.	Nematodirus spp.	Cooperia curticei	Bunostomum trig.	Trichuris spp.	Chabertia ovina	Oesophagostomum ven.
51/62	32	2607	102	2876	686	885	240	100	62	9
7379	159	323	21	415	24	272	45	18	9	41
7347	87	327	43	614	28	267	254	35	30	32
2450	659	1167	93	762	180	377	227	67	23	19
7305	11	158	187	652	278	42	196	2	33	0
7389	38	326	103	2763	126	111	130	0	7	0
7399	2	72	19	2147	22	7	201	0	11	0
2442	6	111	88	1343	257	217	211	13	8	2
Summe	994	4980	656	11572	1601	2178	1504	235	183	103

Tab. 3: Zahl und Arten der bei 8 unbehandelten Schafen gefundenen Magendarmwürmer

	Labmagen			Dünndarm				Dickdarm		
Schaf Nr.	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Ostertagia</i> spp.	<i>Trichostr. axei</i>	<i>Trichostr. spp.</i>	<i>Nematodirus</i> spp.	<i>Cooperia curticei</i>	<i>Bunostomum</i> trig.	<i>Trichuris</i> spp.	<i>Chabertia ovina</i>	<i>Oesophagostomum</i> ven.
2482	0	0	0	18	0	0	156	52	74	4
7362	0	153	0	56	0	0	48	10	8	24
7304	2	163	4	15	0	0	68	10	19	18
2462	0	56	8	1695	0	0	350	22	9	13
34/62	0	132	13	39	1	0	76	63	14	28
15/62	0	6	1	2	0	0	116	126	6	12
5/62	0	12	0	9	1	0	160	146	0	0
2445	0	0	0	0	5	0	4	0	0	0
7/62	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0
2448	0	0	0	3	0	0	24	0	0	0
7366	0	0	0	82	0	0	24	4	2	0
2488	0	37	34	592	0	0	79	0	4	0
Summe	2	559	60	2511	7	0	1115	433	162	108

Tab. 4: Zahl und Arten der bei 12 Schafen gefundenen Magen-
darmwürmer nach oraler Applikation von 100 mg/kg
Famophos

Die Zusammensetzung der einzelnen Gattungen bei den Kontrollschafen entsprach etwa der bei den Lämmern der vorausgegangenen Kontrollgruppe. Allerdings waren *Trichostrongylus colubriformis* und *T. vitrinus* fast gleich stark vertreten. Von Cooperien lag ebenfalls nur *Cooperia curticei* vor (Tab. 3).

Auch bei der Drenchbehandlung hatten 100 mg/kg Famophos eine ausgezeichnete Wirkung auf *Haemonchus contortus*, *Cooperia curticei* sowie auf die verschiedenen *Nematodirus*-Arten. Dagegen wurden *Ostertagia* spp. und *Trichostrongylus axei* nur teilweise beeinflusst (Tab. 4). Der Effekt auf die ausschließlich im Dünndarm schmarotzenden *Trichostrongylus*-Arten ist unsicher. Während 2 behandelte Tiere bei der Schlachtung noch 592 bzw. 1695 *Trichostrongylus* spp. beherbergten, war bei den restlichen Lämmern doch eine gewisse Verminderung von Würmern dieser Gattung zu beobachten. Gegenüber den Hakenwürmern und den Nematoden im Dickdarm zeigte sich keine Wirkung.

Meine Versuche haben ergeben, daß Famophos in beiden Applikationsformen eine ausgezeichnete Wirkung auf *Cooperia curticei* besitzt. Intramuskulär injiziert ist es auch auf *Chabertia ovina* gut wirksam. Insgesamt gesehen ist jedoch der oralen Gabe als Drench, gerade im Hinblick auf die anthelminthische Wirksamkeit, der Vorrang zu geben. Wenngleich bei der oralen Applikation eine höhere Dosierung benutzt wurde, scheint doch die Aktivität vor allem gegenüber den Labmagenhelminthen sowie *Trichostrongylus* und *Nematodirus* wesentlich größer. *Bunostomum trigonocephalum*, *Trichuris* spp. und *Oesophagostomum venulosum* waren durch beide Behandlungsarten nicht zu beeinflussen (Tab. 5).

Die durchgeführten Kotuntersuchungen zeigten einmal mehr, daß nur eine vollständige parasitologische Sektion Aufschluß über den anthelminthischen Wirkungsgrad eines zu prüfenden Präparates geben kann. So wurden nach der Behandlung von den Versuchstieren Nr. 2462 und 2488 am wenigsten Eier ausgeschieden, obwohl bei ihnen nach der Schlachtung weitaus die meisten Helminthen isoliert wurden. Auch bei weiter verbesserter Methodik wird die Eiausscheidung stets nur ein Behelf bei der Prüfung neuer Anthelminthika sein können.

Bei den von mir angewandten Dosierungen kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen, die jedoch nicht bei allen

Tieren auftraten. Die Schwere der Vergiftungen legt allerdings die Vermutung nahe, daß 60 mg/kg i. m. bzw. 100 mg/kg oral zu toxisch für Schafe sind. Bei den Komplikationen handelte es sich um typische bei einer Acetylcholinvergiftung auftretende Symptome.

Zahl der bei der Sektion festgestellten Magendarmwürmer (Durchschnitt)	Dickdarm			Dünndarm			Labmagen		
	Oesophagostomum ven.	3	1	4					
	Chabertia ovina	80	2	11					
	Trichuris spp.	22	43	65					
	Bunostomum trigonoc.	93	62	90					
	Cooperia curticei	164	0	0					
	Nematodirus spp.	223	9	46					
	Trichostrongylus spp.	1494	250	1440					
	Trichostrongylus axei	22	13	126					
	Ostertagia spp.	652	224	781					
	Haemonchus contortus	48	1	13					
	...	124	0						
	... mg/kg Famophos	-	60	80					
	Zahl der Versuchstiere	4	4	3					
	Applikationsform	i. m.							

Tab. 5: Wirkung von Famophos auf Magendarmwürmer
bei Schafen

IV. Besprechung der Ergebnisse

Von verschiedenen Autoren wurden Untersuchungen durchgeführt, um die Wirkung von Phosphorsäureesterpräparaten auf reife und larvale Stadien von Trichinella spiralis zu prüfen. Die Untersuchungen erstrecken sich auf Neguvon durch SCHOOP u. LAMINA (1959), DICKEL (1961) und SCHABLITZKI (1962), auf Ruelene durch JANITSCHKE (1962) und auf Asuntol durch BERGMANN (1961). Diese Autoren fanden übereinstimmend, daß die verwendeten Mittel um so wirksamer sind, je früher sie nach einer Parasiteninfektion dem Versuchstier appliziert werden. Eine Behandlung zwischen dem 1. und 6. Tag p. i., also zum Zeitpunkt der Entwicklung der aufgenommenen Muskeltrichinellen zu geschlechtsreifen Darmtrichinen, ist besonders erfolgreich. Durch die eigenen Versuche konnten diese Angaben bestätigt werden. Die Behandlung mit 25 mg/kg Famophos am 3. Tag p. i., also während dieser Entwicklung, war gut wirksam auf diese Entwicklungsstadien. Keine Wirkung hatte Famophos dagegen auf schon geschlechtsreife Darmtrichinen sowie die verschiedenen Larvenstadien, da eine Behandlung am 6., 16. und 25. Tag ohne Erfolg blieb. Diese Ergebnisse decken sich in etwa mit denen der anderen Autoren. Lediglich DICKEL (1961) gelang es, auch einen Effekt auf verschiedene Larvenformen zu erzielen, indem er unter PAM-Atropinschutz ein Mehrfaches der verträglichen Neguvondosis gab.

In meinen Versuchen mit oraler Applikation bei Schafen hatten 100 mg/kg Famophos eine ausgezeichnete Wirkung auf *Cooperia curticei*, *Haemonchus contortus* und *Nematodirus* spp., eine befriedigende Wirksamkeit auf die im Labmagen parasitierenden *Ostertagia*-Species und *Trichostrongylus axei*. Dagegen wurden die Dünndarmparasiten *Trichostrongylus colubriformis* und *T. vitrinus* unterschiedlich beeinflußt. *Bunostomum trigonoccephalum* sowie die Dickdarmnematoden *Oesophagostomum*, *Trichuris* und *Chabertia* widerstanden jeglicher Therapie. Wegen der relativ geringen Anzahl der Versuchstiere ist auf eine prozentuale Festlegung des Wirkungseffektes verzichtet worden.

Die Ergebnisse meiner Versuche bestätigen im wesentlichen

die Beobachtungen von DRUDGE und SZANTO (1962), welche ebenfalls bei 100 mg/kg oral eine ausgezeichnete Wirkung des Famophos auf *Haemonchus contortus*, *Cooperia curticei*, *Trichostrongylus axei* und *T. colubriformis* feststellten. Weniger günstig war bei ihnen der Effekt auf *Ostertagia* und vor allem gegenüber *Nematodirus*. Während in meinen Versuchen *Nematodirus* fast vollständig abgetrieben wurde, betrug der Wirkungsgrad bei diesen Autoren zwischen 67 und 75%.

Im Gegensatz zu WOOD, EMRO und WALETZKY (1961), die Famophos in Gaben von 60 und 80 mg/kg oral an Schafen prüften, untersuchte ich die Wirksamkeit in diesen Dosierungen bei intramuskulärer Applikation. Schon bei 60 mg/kg oral betrug die Reduktion von *Haemonchus contortus* und *Cooperia* spp. 98%, bei 80 mg/kg oral war darüber hinaus eine gute Wirkung auf *Ostertagia*, *Trichostrongylus axei* und *T. colubriformis* vorhanden. Geringere Wirksamkeit bestand gegenüber *Nematodirus*. Bei den von mir durchgeführten Versuchen zeigte sich, daß die intramuskuläre Behandlung weniger gute Erfolge hat. So bestand lediglich gegenüber *Cooperia curticei* eine ausgezeichnete Aktivität. Auf *Haemonchus contortus* und *Nematodirus* spp. war die Wirkung noch befriedigend, während *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Bunostomum*, *Trichuris* und *Oesophagostomum* nur gering oder gar nicht zu beeinflussen waren. Allerdings hatte die intramuskuläre Gabe eine deutliche Wirksamkeit auf *Chabertia ovina*.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Famophos bei beiden Applikationsarten eine sehr gute Wirkung auf *Cooperia curticei* hat, bei oraler Gabe darüber hinaus auch auf *Haemonchus contortus* und *Nematodirus*. Die unterschiedlichen Ergebnisse bei *Nematodirus* zwischen den Untersuchungen von DRUDGE u. M. (1962), WOOD u. M. (1961) und meinen Versuchen mögen einerseits durch verschiedenartige Zusammensetzungen der Gattung und andererseits durch unterschiedliche Auswertungsmethoden nach der Schlachtung bedingt sein, zumal Einzelheiten der Methodik von diesen Autoren nicht mitgeteilt wurden.

Ein besonderes und sehr ernstes Problem bei der Behandlung von Helminthosen mit Phosphorsäureestern ist die teilweise beobachtete Toxizität. In der Literatur sind manche Fälle beschrieben, in denen behandelte Tiere die verabfolgte gleiche Dosis gut vertrugen, während andere infolge Intoxikation eingingen.

Bei den von mir durchgeführten Versuchen überstanden von 4 mit 60 mg/kg Körpergewicht i. m. behandelten Schafen 3 die Behandlung nicht, dagegen zeigten die 3 mit 80 mg/kg behandelten Tiere nur vergleichsweise milde Unverträglichkeitserscheinungen. Von 12 mit 100 mg/kg oral behandelten Schafen hatten 4 eine hochgradige Intoxikation, 3 von ihnen verendeten innerhalb von 3 Tagen. Ähnliches sahen BANKS u. MITTON (1960) nach einer Neguvonbehandlung. Während 4 mit 140 mg/kg oral behandelte Kälber keine Intoxikation zeigten, hatten 9 mit 110 mg/kg und 6 von 12 mit 80 mg/kg behandelte Tiere schwere Vergiftungen. Diese Intoxikationen waren nicht in Verbindung zu bringen mit der Dosis, dem Alter, der Konstitution, dem Geschlecht und dem Futter der Tiere. Einen Zusammenhang zwischen Verträglichkeit und dem Fütterungszustand vermuteten BOLLE u. OTTE (1958), nachdem in ihren Versuchen die mit nur wenig Kraftfutter ernährten und im nüchternen Zustand behandelten Tiere eine größere Verträglichkeit gegenüber Neguvon hatten als besser gefütterte Tiere. BANKS u. MICHEL (1960) halten die unterschiedliche Reaktion der Tiere auf die Behandlung mit Phosphorsäureester für eine "individuelle Idiosynkrasie".

Stets tritt nach der Behandlung mit Phosphorsäureesterpräparaten eine Reduktion der Blutcholinesterase ein. So stellten KELLEY u. MARSH (1960) fest, daß 50 mg/kg Ronnel bei Ferkeln die Blutcholinesterase um 60%, 12,5 mg/kg Asuntol sogar um 93% reduzierten. Von 5 mit Asuntol behandelten Ferkeln starben 2. RIEK u. KEITH (1958) betonen jedoch, daß das Ausmaß der Cholinesterasehemmung nicht in Beziehung zur Stärke der auftretenden Vergiftungserscheinungen steht. Sie fanden bei einer Neguvonbehandlung eine Reduktion um 80%,

ohne daß Nebenwirkungen auftraten. Ähnliches berichten auch WEIDENBACH, RADELEFF u. BUCK (1962) von Schafen. Sie behandelten mit 400, 300, 200 und 150 mg/kg Ruelene oral und fanden die Cholinesterase auf 17, 21, 16 bzw. 23% gesenkt. Bei 2 mit 400 mg/kg behandelten Schafen beobachteten sie eine milde und eine mittelschwere Intoxikation. Dagegen starb 1 von 2 mit 300 mg/kg behandelten Tieren, während das andere hochgradige Vergiftungserscheinungen zeigte.

Die von den verschiedenen Autoren beschriebenen Nebenwirkungen sind Speichelfluß, Appetitlosigkeit, Festliegen, kolikartige Erscheinungen, Diarrhoe, Apathie, Muskelzittern, Pulsverlangsamung, wobei diese oder jene Symptome im Vordergrund stehen können. Bei der Behandlung mit Famophos überwogen der starke Durchfall sowie Appetitlosigkeit, teilweise verbunden mit kolikartigen Schmerzen. Pathologisch-anatomisch wurden bei den verendeten Schafen hochgradige haemorrhagische Entzündungen im gesamten Verdauungskanal beobachtet, die sich etwa 24 Stunden nach der Behandlung ausbilden. Bei den vorher verendeten Schafen wurden freilich keine pathologischen Prozesse gesehen.

Ob die geringe Zahl von gefundenen Helminthen bei den verendeten Tieren auf die heftigen Reaktionen im Verdauungskanal oder auf die Wirkung des Famophos zurückzuführen ist, ist nicht sicher zu entscheiden. Eine rein mechanische Abtreibung scheint es jedoch nicht zu sein, da RADELEFF (1960) an P^{32} markierten Phosphorsäureestern trotz gleicher Behandlung einen unterschiedlichen Absorptionsgrad fand. Der Blutspiegel ist aber maßgebend sowohl für die anthelminthische Wirksamkeit als auch für die Toxizität. Dies erklärt die eigenen Beobachtungen, nach denen der anthelminthische Effekt um so größer war, je schwerer die toxischen Nebenwirkungen waren.

Auch beim Famophos scheint also nur eine geringe Breite zwischen therapeutischer und toxischer Dosis zu bestehen. Die Angaben von WOOD u. M. (1961) über die gute Verträglichkeit des Famophos bei Schafen konnte ich nicht bestätigen. Sie

haben erst bei einer Dosis von 400 mg/kg oral Intoxikationen über 2 Tage gesehen, während 200 mg/kg oral für Schafe gut verträglich waren. Nach meinen Untersuchungen ist jedoch schon eine intramuskuläre Injektion von 60 mg/kg und eine orale Gabe von 100 mg/kg Famophos im allgemeinen zu toxisch für das Schaf. Freilich war die Verträglichkeit recht unterschiedlich.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, inwieweit die Famophos-Dosis bei gleichbleibender anthelminthischer Wirksamkeit erniedrigt werden kann, um Intoxikationen in jedem Falle zu vermeiden.

V. Zusammenfassung

Eine einmalige intramuskuläre Gabe von 25 mg/kg Famophos war bei 45 künstlich infizierten Meerschweinchen nur auf Darmtrichinen, nicht aber auf Wander- oder Muskeltrichinen wirksam.

Die intramuskuläre Injektion von 60 bzw. 80 mg/kg Famophos hatte bei Schafen eine ausgezeichnete Wirkung auf *Cooperia curticei*, eine befriedigende Wirksamkeit gegenüber *Haemonchus contortus*, *Nematodirus* spp. und *Chabertia ovina*.

100 mg/kg Famophos oral (Drench) beeinflussten *Haemonchus contortus*, *Cooperia curticei* und *Nematodirus* spp. ausgezeichnet, *Ostertagia* spp., *Trichostrongylus axei* sowie *T. colubriformis* und *T. vitrinus* zu einem wesentlichen Teil. Wegen der besseren anthelminthischen Wirksamkeit auf die im Labmagen schmarotzenden Nematoden ist die orale Behandlung einer parenteralen Applikation vorzuziehen.

Infolge teilweise auftretender Intoxikationen stellt Famophos kein ideales Anthelminthikum dar.

VI. Literaturverzeichnis

1. Alicata, J.E. Incidence of parasites in calves in Hawaii and the treatment of *Cooperia punctata*, with a special reference to efficacy of Ruelene. *Amer.J.Vet.Res.* 21, 410-415 (1960).
2. Armbrrecht, J. Die Behandlung des latenten Helminthen- und Sarcoptesbefalls des Schweines mit Neguvon " Bayer ". *Vet.-med.Diss. Hannover* 1958.
3. Baker, N.F., Allen, P.H., Douglas, J.R.: Trial with a new organic phosphate as an anthelmintic in cattle. *Amer.J.Vet.Res.* 20, 278-280 (1959).
4. Baker, N.F., Douglas, J.R., Crenshaw, G.L., Smith, E.M.: Treatment of acute clinical gastrointestinal parasitism. *Vet.Med.* 55, 73-75 (1960).
5. Banks, A.W., Michel, J.F.: A controlled trial of O,O-dimethyl 2,2,2-trichloro 1-hydroxymethyl phosphonate as an anthelmintic against *Ostertagia ostertagi* in calves. *Vet.Rec.* 72, 135-136 (1960).
6. Banks, A.W., Mitton, R.L.: Acute *Ostertagia ostertagi* infection in young cattle and its successful treatment with O,O-dimethyl 2,2,2-trichloro 1-hydroxymethyl phosphonate. *Vet.Rec.* 72, 241-245 (1960).
7. Bergmann, R. Über die parasitizide Wirkung des Phosphorsäureesters " Asuntol " (Bayer) auf *Trichinella spiralis* bei experimentell infizierten Mäusen. *Vet.-med.Diss. Gießen* 1961.
8. Bolle, R.W. Neguvon, ein äußerlich und innerlich anwendbares Insektizid, Larvizid und Ascarizid. *Vet.Med.Nachr. Bayer* 155-172 (1956).
9. Bolle, R.W., Otte, B.: Erfahrungen bei der oralen Anwendung von Neguvon gegen die Wanderlarven der Dassel-fliege. *Vet.Med.Nachr. Bayer* 211-230 (1958)
10. De Leon, D.D., Turk, R.D., Hale, F.: Observations on the control of *Haematopinus suis* and *Ascaris lumbricoides* of swine with certain organic phosphorus compounds. *J.Amer.Vet.Med.Ass.* 138, 179-183 (1961).
11. Dickel, G.H. Die Wirkung des Phosphorsäureesterpräparates " Neguvon " Bayer unter Praemedikation der Antidote " PAM " Bayer und Atropin auf experimentelle Trichinose bei Mäusen. *Vet.-med. Diss. Gießen* 1961.
12. Dirksen, G., Radermacher, F.: Erste Ergebnisse der Allgemeinbehandlung der Stephanofilariose ("Sommerwunden") des Rindes mit Antimosan und Neguvon. *Dtsch.Tierärztl.Wschr.* 67, 70-72 (1960).

13. Doerr, R., Menzi, C.: Studien über den Mechanismus der Trichinelleninfektion. 8. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen über die Empfänglichkeit der Ratte und des Meerschweinchens für Infektionen per os. Zbl.Bakt.Abt. 1 Orig. 128, 177-189 (1933).
14. Dorney, R.S., Todd, A.C.: Ronnel (Trolone) as an anthelmintic in lambs. J.Amer.Vet.Med.Ass. 135, 336-338 (1959).
15. Drudge, J.H., Haws, D.A., Leland, S.E., Lyons, E.T., Rust, J.N.: Anthelmintic activity of four organic phosphates in cattle. Vet.Med. 56, 135-138 (1961).
16. Drudge, J.H., Szanto, J.: Controlled tests of the anthelmintic activity of the organic phosphate, Famophos (Cl 38,023) and Thiabendazole (MK 360) in lambs. J.Parasit. 48, Suppl. 28 (1962).
17. Drummond, R.O.: Control of larvae of Oestrus ovis in sheep with systemic insecticides. J.Parasit. 48, 211-214 (1962).
18. Dunsmore, J.D.: Anthelmintic treatment of the smaller abomasal trichostrongyles of sheep. Vet.Rec. 72, 573-578 (1960).
19. Eckert, J., Abdel Gawad, A.F.: Versuche zur Therapie des Strongyloidesbefalles beim Schaf. Berl. Münch.Tierärztl.Wschr. 76, 8-10 (1963).
20. Eckert, J., Stöber, M.: Behandlungsversuche beim Trichostrongylidenbefall des Rindes durch Einspritzen neuerer Anthelminthika in den Labmagen. Dtsch.Tierärztl.Wschr. 69, 14-21 (1962).
21. Endrejat, E. Neguvon als Anthelminthicum zur Praeventivbehandlung von Kälbern. Vet.Med.Nachr.Bayer 73-94 (1962).
22. Enigk, K., Eckert, J.: Die Wirkung von " Ruelene " auf Magen-Darmstrongylidenbefall des Schafes und des Rindes. Zbl.Vet.Med. 2, 165-184 (1962).
23. Flachmann, H. Die Bekämpfung des Spulwurmbefalls bei Jungschweinen mit Neguvon. Vet.Med.Nachr. Bayer 175-177 (1958).
24. Furmaga, S. Untersuchungen über die Wirksamkeit von Neguvon auf Magen-Darm-Strongyliden der Schafe. Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 73, 181-184 (1960).
25. Galvin, T.J., Bell, R.R., Turk, R.D.: The efficacy and toxicity of certain organic phosphates and a carbamide as anthelmintics in ruminants. Amer.J.Vet.Res. 20, 784-786 (1959).
26. Galvin, T.J., Bell, R.R., Turk, R.D.: Anthelmintics for ruminants. V. The organic phosphorus compounds Bayer L 13/59 and Bayer 22/408. Amer. J.Vet.Res. 23, 191-194 (1962)

27. Galvin, T.J., Turk, R.D., Bell, R.R.: Anthelmintics for ruminants. I. Studies on the toxicity and efficacy of Bayer 21/199 as an anthelmintic. *Amer.J.Vet.Res.* 21, 1054-1057 (1960).
28. Galvin, T.J., Turk, R.D., Bell, R.R.: Anthelmintics for ruminants. II. Anthelmintic activity and toxicity of Ruelene in sheep. *Amer.J.Vet.Res.* 21, 1058-1061 (1960).
29. Galvin, T.J., Turk, R.D., Bell, R.R.: Anthelmintics for ruminants. IV. Further studies on Ruelene in sheep. *Amer.J.Vet.Res.* 23, 185-190 (1962).
30. Gibbs, H.C., Pullin, J.W.: Observations on the anthelmintic efficiency of 4-tert-butyl-2-chlorophenyl-methylphosphoramidate (Ruelene) on the internal parasites of sheep. *Canad.J. Comp.Med.* 25, 171-177 (1961).
31. Gibson, T.E. Controlled tests with four new anthelmintic substances against *Trichostrongylus axei* in sheep. *Vet.Rec.* 72, 343-344 (1960).
32. Gibson, T.E. Controlled tests with three organic phosphorus compounds as anthelmintics against *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet.Rec.* 73, 230-231 (1961).
33. Gordon, H.McL.: Studies on anthelmintics for sheep. Some organic phosphorus compounds. *Austral.Vet.J.* 34, 104-110 (1958).
34. Herlich, H., Johnson, J.M.: Critical tests on the efficacy of Dow-BT-57 as an anthelmintic in cattle. *J.Parasit.* 43, Suppl. 19 (1957).
35. Herlich, H., Porter, D.A.: An anthelmintic for cattle and sheep. Critical tests of efficacy of Bayer 21/199. *Vet.Med.* 52, 343-348 (1958).
36. Herlich, H., Porter, D.A., Isenstein, R.S.: Anthelmintic activity of Ruelene administered to cattle orally and topically. *Vet.Med.* 56, 219-221 (1961).
37. Janitschke, B.: Untersuchungen an Meerschweinchen über die Wirkung von Promintic und Ruelene auf Larven von *Trichinella spiralis* und *Toxocara canis*. *Vet.-med.Diss. F.U. Berlin* 1962.
38. Kelley, G.W., Marsh, C.L.: Lack of larvacidal action of Ronnel and Bayer 21/199 against migrating *Ascaris suum* in baby pigs. *Amer.J.Vet.Res.* 21, 109-110 (1960).
39. Kenny, J.E. A preliminary trial with a new organic phosphate "Ruelene" as an anthelmintic in sheep. *Irish Vet.J.* 14, 202-208 (1960).
40. Kenny, J.E., Thornberry, H.: Field trials with Ruelene (4-tert-butyl-2-chlorophenylmethyl-methylphosphoroamidate) as an warble fly larvicide. *Irish Vet.J.* 16, 201-209 (1962).

41. Knight, R.A., McGuire, J.A., Walton, L.: Mississippi tests on a new anthelmintic in sheep. *Vet.Med.* 55, 71-74 (1960).
42. Lee, R.P., Shonekan, R.A.O.: Parenteral administration of anthelmintics. *Vet.Rec.* 71, 537 (1959).
43. Levine, N.D., Garrigus, U.S.: The effect of Cu-Nic and organophosphorus anthelmintics of Phenothiazine-resistant of *Haemonchus* in sheep. *Amer.J. Vet.Res.* 23, 489-493 (1962).
44. Meldal-Johnson, C.M., Muller, G.L., Thomas, R.J.: The use of a "Neguvon-Asuntol" mixture as an anthelmintic for sheep. *J.S.Afr.Vet.Med.Ass.* 31, 235-241 (1960).
45. Radeleff, R.D.: Problems associated with the use of the newer insecticides for livestock pests. *J.Amer.Vet.Med.Ass.* 136, 529-537 (1960).
46. Reinecke, R.K., Schutte, J.A.: Field trials on some anthelmintics for cattle. *J.S.Afr.Vet.Med.Ass.* 30, 125-134 (1959).
47. Riek, R.F., Keith, R.K.: Studies on anthelmintics for cattle: IV. The organic phosphorus compound O,O-dimethyl 2,2-trichloro-1-hydroxy-methyl phosphonate (Bayer L 13/59). *Austral. Vet.J.* 34, 93-103 (1958).
48. Riek, R.F., Keith, R.K.: Studies on anthelmintics for cattle: V. Other organic phosphorus compounds. *Austral.Vet.J.* 35, 403-408 (1959).
49. Rosenberger, G.: Die Anwendung des Phosphorsäureesterpräparates "Neguvon-Bayer" gegen die Ektoparasiten des Rindes. *Dtsch.Tierärztl. Wschr.* 63, 429-431 (1956).
50. Rosenberger, G., Schade, R., Hempel, E.: Versuche zur Dasselbekämpfung mit den organischen Phosphorpräparaten Etrolen und Ruelen. *Dtsch. Tierärztl.Wschr.* 68, 547-551 (1961).
51. Schablitzki, H.: Die Wirkung des Phosphonsäureesters "Neguvon" (Bayer) auf *Trichinella spiralis* im Darm- und Wanderstadium bei experimentell infizierten Mäusen. *Vet.-med.Diss. München* 1962.
52. Schad, G.A., Allen, R.W., Samson, K.S.: The effect of Dow ET-57 on some sheep parasites. *Vet.Med.* 53, 533-534 (1958).
53. Scharff, D.K., Ludwig, P.D.: Cattle grub control with Ruelene as a dip and a pour-on treatment. *J.econ.Ent.* 55, 191-192 (1962).
54. Scharff, D.K., Sharman, G.A.M., Ludwig, P.D.: Illness and death in calves inducted by treatments with systemic insecticides for the control of cattle grubs. *J.Amer.Vet.Med.Ass.* 141, 582-587 (1962).

55. Schoop, G., Lamina, J.: Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf *Trichinella spiralis* in experimentell infizierten Mäusen. Mhefte. Tierhk. 11, 167-171 (1959).
56. Skerman, K.D.: Montrel, a new anthelmintic for sheep. Austral.Vet.J. 38, 324-334 (1962).
57. Southcott, W.H.: Toxicity and anthelmintic efficiency of "Neguvon" for sheep. Austral.Vet.J. 37, 55-60 (1961).
58. Stampa, S. The control of internal parasites of sheep with Neguvon and Asuntol. A preliminary report. J.S.Afr.Vet.Med.Ass. 30, 19-26 (1959).
59. Stampa, S. The control of internal parasites of cattle with a 10:1 mixture of Neguvon and Asuntol. J.S.Afr.Vet.Med.Ass. 31, 243-249 (1960).
60. Timmermann, J.A., Turner, H.F., Arthur, B.W.: Anthelmintic activity and metabolism of Ruelene administered to sheep, J.Parasit. 47, Suppl. 38 (1961).
61. Trace, J.C., Kapperle, W.H., Eppley, R.J., Sceder, L., Edds, G.T.: New broad spectrum anthelmintic for horses. Vet.Med. 57, 144-146 (1962).
62. Turner, E.C., Watson, D.F., McClaugherty, F.S.: Anthelmintic activity of systemic insecticides used in control of cattle grubs. J.Amer. Vet.Med.Ass. 141, 360-361 (1962).
63. Ungureanu, E.M., Furtunescu, G.T.: Versuche über die Wirkung des Neguvon auf die Helminthen des Hundes. Angew.Parasitol. 3, 23-26 (1962).
64. Watt, J.A., Nicolson, T.A., Macleod, N.S.M.: O,O-dimethyl 2,2,2-trichloro -1-hydroxymethyl phosphonate, 4-tert-butyl-2-chlorophenyl methyl methylphosphoroamidate and 2-(β-methoxyethyl pyridine) in bovine ostertagiosis. Vet.Rec. 73, 567-572 (1961).
65. Weidenbach, C., Radeleff, R.D., Buck, W.B.: Toxicologic studies of Ruelene. J.Amer.Vet.Med.Ass. 140, 460-463 (1962).
66. Wood, I.B., Emro, J.E., Waletzky, E.: The anthelmintic effect of a sulfamoyl phosphorothioate on gastrointestinal nematodes of ruminants. J.Parasit. 47, Suppl. 36 (1961).
67. Worley, D.E., Hansen, M.F.: Chemotherapeutic studies of gastrointestinal parasites of beef cattle and bison in Kansas. Amer.J.Vet.Res. 21, 416-421 (1960).

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. J. Boch, danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. F. Hörchner für seinen Rat sowie allen anderen Angehörigen des Institutes, die mich stets freundlich unterstützten.

Lebenslauf

Am 5. Oktober 1937 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Ernst Weißenburg und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Starker in Berlin geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1943 bis 1951 in Ziegenhals, Kathlow, Krs. Cottbus, und Berlin - Prenzlauer Berg. Von 1951 bis zum Abitur 1955 war ich Schüler des Berlinischen Gymnasiums zum Grauen Kloster in Berlin - Mitte. 1955 und 1956 arbeitete ich als Hilfslaborant im Institut für Veterinär - Physiologie der Humboldt - Universität zu Berlin. Anschließend studierte ich dort 4 Semester Veterinärmedizin. Im Frühjahr 1958 siedelte ich nach Westberlin über und setzte mein Studium an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin fort. Hier bestand ich im Herbst 1958 das Physikum und im Frühjahr 1962 das Staatsexamen. Von April 1962 bis September 1962 leistete ich meine Praktikantenzeit an der Klinik für Geburtshilfe und Klauentierkrankheiten der Freien Universität Berlin ab.

Seit März 1963 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter von Prof. Dr. J. Boch im Institut für Veterinär - Parasitologie beschäftigt.

